

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷
C07D307/87



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01805519.2

[43] 公开日 2003 年 3 月 19 日

[11] 公开号 CN 1404475A

[22] 申请日 2001.2.22 [21] 申请号 01805519.2

[30] 优先权

[32] 2000.2.24 [33] DK [31] PA200000296

[86] 国际申请 PCT/DK01/00122 2001.2.22

[87] 国际公布 WO01/62754 英 2001.8.30

[85] 进入国家阶段日期 2002.8.23

[71] 申请人 H·隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 H·彼得森 M·H·罗克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

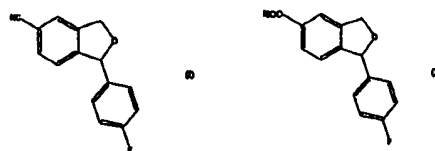
代理人 刘元金 罗才希

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 制备西酞普兰的方法

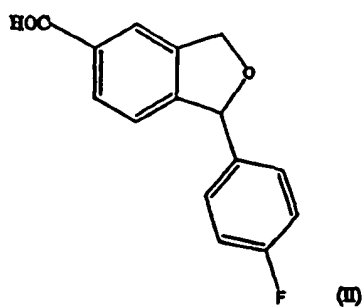
[57] 摘要

一种制备西酞普兰的方法, 其中将式(II)的醛转化成相应的式(I)5-氰基化合物, 烷基化式(I)化合物形成西酞普兰, 以碱或其酸式加成盐的形式分离出西酞普兰。



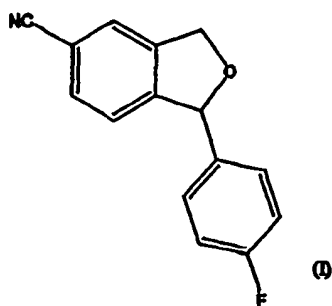
ISSN 1008-4274

1.一种制备西酞普兰的方法，其中将下式醛



5

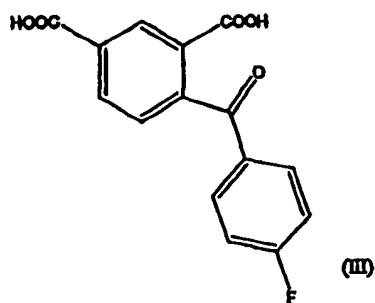
转化成相应的式(I)的 5-氰基化合物，



烷基化式(I)化合物形成西酞普兰，以碱或其酸式加成盐的形式分离出西酞普兰。

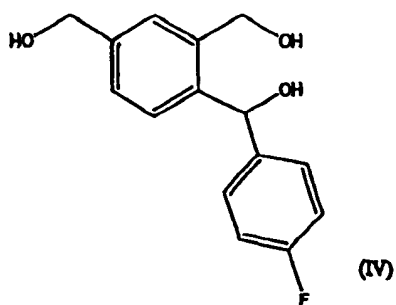
10

2.按照权利要求1的方法，其中式(II)化合物制备如下：还原式(III)化合物

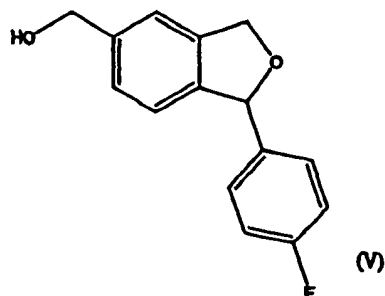


形成式(IV)化合物

15



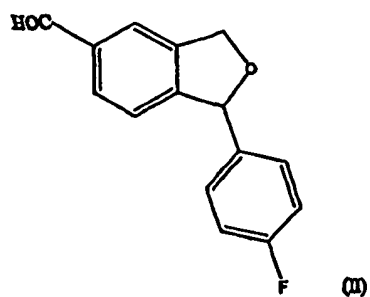
接着通过闭环反应形成式(V)化合物



5 然后氧化该化合物形成式(II)化合物。

3.按照权利要求1的方法，其中通过式(I)化合物与 3-(二甲基氨基)丙基卤化物反应进行烷基化。

4.一种具有下式的中间体



10

或其酸式加成盐。

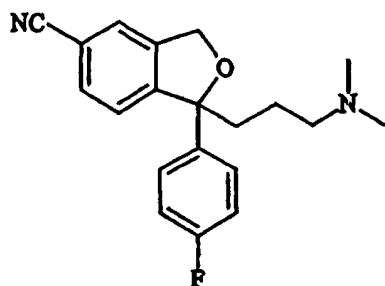
5.一种含有权利要求1-3 之任一项的方法制备的西酞普兰的抗抑郁药物组合物。

制备西酞普兰的方法

- 5 本发明涉及制备公知的抗抑郁药西酞普兰，1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃-腈的方法。

发明背景

西酞普兰是一种公知的抗抑郁药，该药已销售了一些年并具有下列结构：



10

- 该化合物是一种选择性的、中枢作用的血清素(5-羟色胺; 5-HT)再摄取抑制剂，因此它具有抗抑郁活性。该化合物的抗抑郁活性已经在几篇出版物中有报导，例如，在J. Hyttel Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.(1982年，6期，277-295页)和A. Gravem Acta Psychiatr. Scand.(1987年，75期，478-486页)中都有报导。EP-A-474580还公开了该化合物在治疗痴呆和脑血管病症方面所显示出的作用。

- 15 西酞普兰第一次公开在DE 2,657,013，相应于美国专利4,136,193中。该专利出版物描述了用一种方法制备西酞普兰，还描述了可用于制备西酞普兰的另外一种方法。

- 20 按照所描述的方法，在作为缩合剂的甲基亚硫酸基甲基化物存在下，相应的1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃腈与3-(N,N-二甲基氨基)丙基氯化物反应。原料是通过与氰化亚铜反应由相应的5-溴基衍生物制备的。

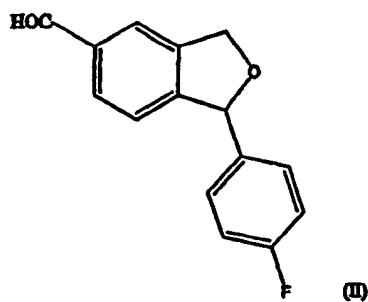
- 国际专利申请WO 98/019511公开了一种制备西酞普兰的方法，其中将(4-(氰基，烷氧基羰基或烷基氨基羰基)-2-羟基甲基苯基-(4-氟苯基)甲醇化合物进行
25 闭环反应。将得到的5-(烷氧基羰基或烷基氨基羰基)-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异

苯并呋喃转变成相应的 5-氰基衍生物, 然后将 5-氰基衍生物用(3-二甲基氨基)丙基卤化物烷基化以得到西酞普兰。

现在意外地发现西酞普兰可用一种新的便利的方法、通过2,4-二羟基甲基-1-[1-(4-氟苯基)-1-羟基-1-甲基]苯的闭环反应制备1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异
5 苯并呋喃-5-甲醛, 然后氧化得到的 5-羟甲基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃而制得。

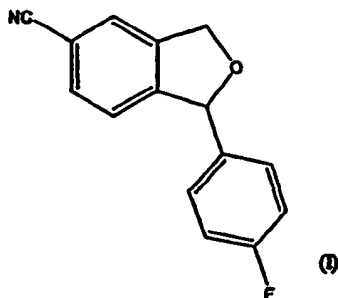
发明概述

因此, 本发明涉及一种制备西酞普兰的方法, 其中下式的醛



10

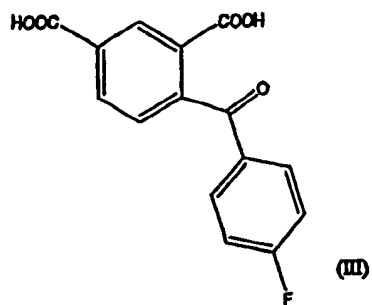
转变成相应的式(I)的 5-氰基化合物,



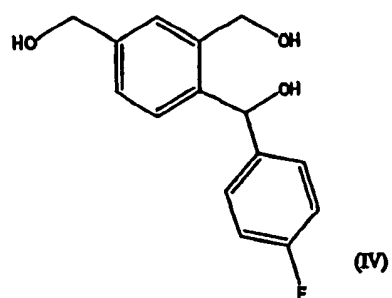
15

接着烷基化形成西酞普兰, 以碱或其药学上可接受的酸式加成盐的形式分离出西酞普兰。

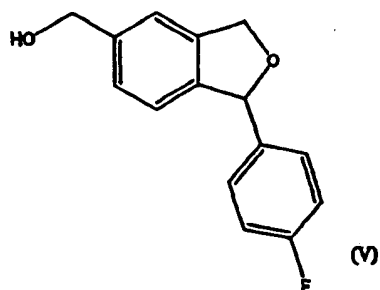
在本发明的一个特别优选方案中, 式(II)化合物的制备如下: 还原式(III)化合物



形成式(IV)化合物



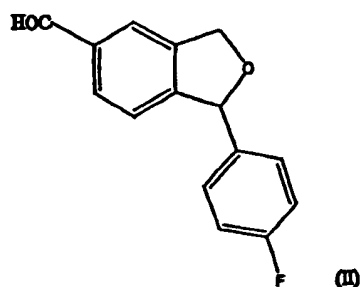
5 接着通过闭环反应形成式(V)化合物



然后氧化该化合物形成式(II)化合物。

本发明还涉及具有式(II)的中间体

10



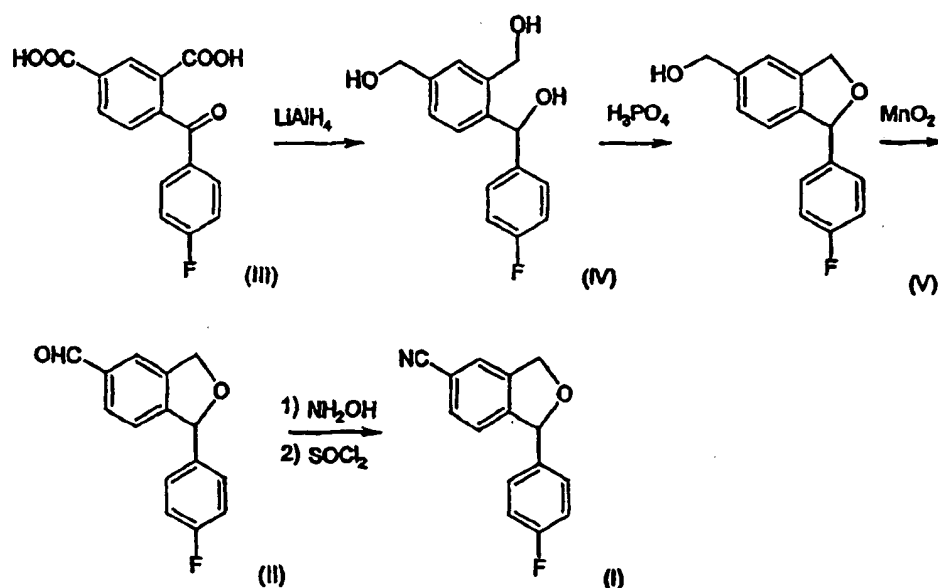
或其盐。

最后,本发明涉及一种含有本发明方法制备的西酞普兰的抗抑郁药物组合物。

按照本发明的优选实施方案,烷基化是按照美国专利4,136,193所述使式(I)化合物与3-(二甲基氨基)丙基卤化物反应来进行的。

5 发明详述

按照本发明,具有式(I)和(II)的西酞普兰中间体可通过下列反应流程所示的方法制备:



- 10 可使用常规方法使式(III)化合物转化成式(V)化合物。因此,用于还原式(III)化合物的还原剂可以是 LiAlH_4 , $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$, $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, NaBH_4/I_2 或任何其他适合的还原剂,式(IV)化合物的闭环反应可通过使用例如 H_3PO_4 , H_2SO_4 , HCl 的无机酸或其他适合的脱水剂脱水,或者通过如EP 347 066所述的在碱存在下相应的活性酯的闭环反应来进行。式(V)化合物的氧化可以
- 15 使用 MnO_2 , NiO_2 , $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ 或其他适合的氧化剂来进行。

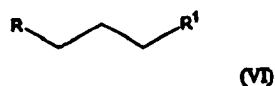
式(II)化合物的甲醛基团转化成氰基基团的反应可通过与羟胺反应,接着用脱水剂例如 SOCl_2 处理来进行。其他的方法描述在WO 99/30548中,特别参见第6页。

- 如N. S. Dokunikhin, B. V. Salov, A. S. Glagoleva Zhurnal Obshchei Khimii
- 20 1964, 34, 995-998页所述,式(III)化合物可通过氧化相应的二甲基化合物而制备。

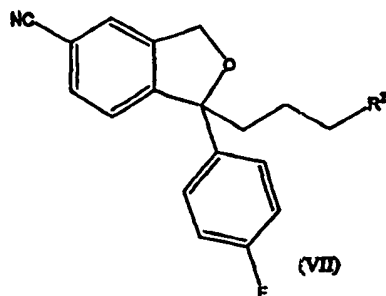
式(I)化合物烷基化形成西酞普兰的反应可按照美国专利4,136,193或WO 98/019611所述的方法进行。

另外, 烷基化可以按照共同未决的DK申请PA 200000353所述的方法进行。

- 5 根据本方法, 西酞普兰用下列方法制备: 用式(VI)化合物烷基化式(I)化合物



- 其中R是卤素或-O-SO₂-X, 其中X是烷基, 芳基, 芳烷基或烷芳基, R'是
10 二甲基氨基, -O-SO₂-X中X是烷基, 芳基, 芳烷基或烷芳基, 或卤素; 条件是
当R'是二甲基氨基时R不是卤素, 接着分离出西酞普兰, 其中R是二甲基氨基
, 或接着使得到的式(VII)化合物与二甲基胺或其金属盐反应



- 15 其中R²是卤素或-O-SO₂-X基团, 其中X定义如上; 此后分离出西酞普兰或其药学上可接受的酸式加成盐。

- 式(I)化合物与式(VI)化合物反应的烷基化步骤可如下适当地进行: 在质子惰性的有机溶剂例如THF(四氢呋喃), DMF(二甲基甲酰胺), NMP(N-甲基吡咯烷酮), 醚如乙醚, 或二氧戊环(dioxalane), 甲苯, 苯, 或烷烃和它们的混合物
20 中用碱例如LDA(二异丙胺锂), LiHMDS(六甲基二硅氮烷锂), NaH, NaHMDS(六甲基二硅氮烷钠), 或NaOMe处理式(I)化合物。然后使形成的阴离子与式(VI)化合物反应, 从而使式-CH₂-CH₂-CH₂-R²基团或式-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂基团引入到异苯并呋喃基环系的位置1上。

然后将式(VII)化合物与二甲胺或其金属盐反应, 例如M⁺, N(CH₃)₂, 其中

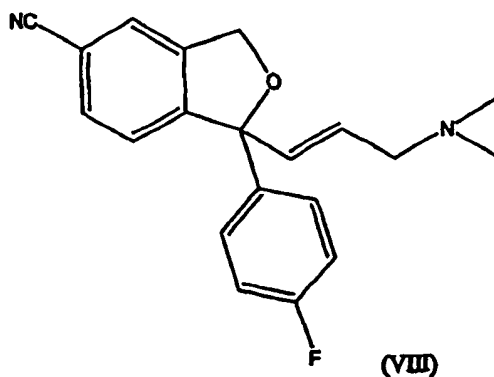
M^+ 是 Li^+ 或 Na^+ 。该反应在质子惰性的有机溶剂例如THF(四氢呋喃), DMF(二甲基甲酰胺), NMP(N-甲基吡咯烷酮), 醚如乙醚, 或二氧戊环(dioxalane), 甲苯, 苯, 或烷烃和它们的混合物中适当地进行。

用于上述反应的反应条件、溶剂等等是用于这类反应的常规条件, 所属技术领域的技术人员可以容易地确定。

用于式(I)化合物烷基化形成西酞普兰的其他方法描述在共同未决的DK申请200000404中。

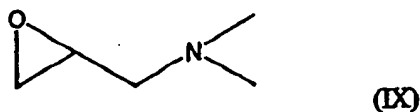
按照本文所述的方法, 西酞普兰可以按下列方法制备:

a) 式(I)化合物与式 $HCO-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 化合物反应, 然后脱水形成式(VIII)化合物,



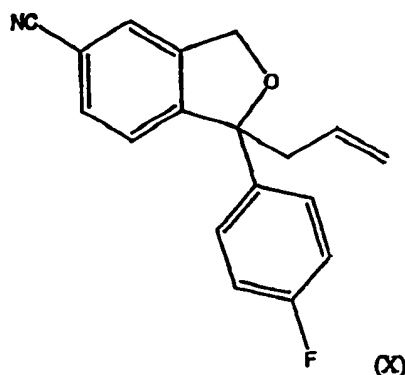
然后还原式(VIII)化合物形成西酞普兰;

b) 式(I)化合物与下式化合物反应,



接着脱水形成上述式(VIII)化合物, 然后还原形成西酞普兰; 或

c) 式(I)化合物与式 $Y-CH_2-CH=CH_2$ (其中Y是适合的离去基团) 化合物反应形成式(X)化合物,



接着过氧化双键并与二甲胺反应形成式(VIII)化合物, 然后还原式(VIII)化合物形成西酞普兰。

- 其中式(I)化合物与式 $\text{HCO}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, 或式(IX)化合物反应的烷基化步骤按照如上所述的式(I)化合物与式(VI)化合物的反应合适地进行。

烷基化式(I)化合物形成西酞普兰的其他方法描述在共同未决的DK申请PA 200000401, PA 200000403, PA 200000404, PA 200000414和PA 200000415中。

- 西酞普兰正以消旋体的形式作为抗抑郁药销售。然而, 近来西酞普兰的活性S-对映体也将要进入市场。

S-西酞普兰可用色谱法经过分离旋光活性异构体来制备。

在整个说明书和权利要求中, 术语烷基是指具有1-6个碳原子(包括1个碳原子和6个碳原子)的支链或无支链烷基, 例如甲基, 乙基, 1-丙基, 2-丙基, 1-丁基, 2-丁基, 2-甲基-2-丙基, 2,2-二甲基-1-乙基和2-甲基-1-丙基。

- 术语芳基是指单-或二碳环芳基, 例如苯基和萘基, 特别是苯基。

术语芳烷基是指芳基烷基, 其中芳基和烷基定义如上。

卤素是指氯, 溴或碘。

- 西酞普兰可以以游离碱或其药学上可接受的酸式加成盐的形式使用。作为酸式加成盐, 可以使用与有机或无机酸形成的这类盐。这类有机盐的例子是那些与马来酸, 富马酸, 苯甲酸, 抗坏血酸, 琥珀酸, 草酸, 二亚甲基水杨酸, 甲磺酸, 乙烷二磺酸, 乙酸, 丙酸, 酒石酸, 水杨酸, 柠檬酸, 葡萄糖酸, 乳酸, 苹果酸, 苦杏仁酸, 肉桂酸, 柠康酸, 天冬氨酸, 硬脂酸, 棕榈酸, 衣康酸, 乙醇酸, 对-氨基苯甲酸, 谷氨酸, 苯磺酸, 茶碱乙酸以及8-卤代茶碱, 例如8-溴代茶碱的有机盐。这类无机盐的例子是那些与盐酸, 溴化氢, 硫酸, 氨基

磺酸，磷酸和硝酸的无机盐。

化合物的酸式加成盐可以用本领域已知的方法制备。碱或者在水溶性溶剂，如丙酮或乙醇中与计算量的酸反应，然后通过浓缩和冷却分离盐，或者在不溶于水的溶剂，如乙醚，乙酸乙酯或二氯甲烷中与过量的酸反应，并且盐自然地
5 分离出。

本发明的药物组合物可以以任何适合的方式和任何适合的剂型给药，例如以片剂，胶囊剂，粉剂或糖浆剂的形式口服，或以通常的灭菌注射液的形式非肠道给药。

本发明的药物制剂可用本领域的常规方法制备。例如，可通过将活性组
10 分与普通的辅剂和/或稀释剂混合，然后在常规压片机中压缩混合物就可制备片剂。辅剂或稀释剂的例子包括：玉米淀粉，马铃薯淀粉，滑石，硬脂酸镁，明胶，乳糖，树胶等等。也可以使用任何其他的辅剂或添加剂，食用色素，芳香剂，防腐剂等等，但条件是它们应与活性组分相容。

注射溶液可以这样制备：将活性组分和合适的助剂少量地溶解在注射溶液
15 中，优选灭菌水，调节溶液到所需的体积，消毒溶液，然后将溶液装入适合的安瓿或小瓶中。可加入本领域常用的任何适合的助剂，例如紧张剂，防腐剂，抗氧化剂等等。

通过下面的实施例进一步说明本发明。

实施例1

20 1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈

步骤1: 2,5-二羟基甲基-1-[1-(4-氟苯基)-1-羟基-1-甲基]苯

用甲苯(800毫升)覆盖 LiAlH_4 (15.2克, 0.6摩尔)。加入四氢呋喃(400毫升)，以约10克的份数加入4-氟二苯酮-2', 4'-二羧酸¹⁾(58克, 0.2摩尔)。使温度升高到50℃，在回流温度下将混合物加热1.5小时。冷却到10℃以后，小心地加
25 入水(100毫升)。加入 K_2CO_3 (150克)并搅拌悬浮液0.5小时。过滤后真空蒸发出挥发物。收率(50克, 95%)。得到油状的标题化合物。¹H NMR(DMSO- d_6 , 500 MHz): 4.28(2H, s), 4.41(2H, s), 5.75(1H, s), 6.95-7.35(7H).

步骤2: 5-羟甲基-1-(4-氟苯基)-1, 3-二氢异苯并呋喃。

将 H_3PO_4 (200毫升, 60%)加入到三醇2,4-二羟基甲基-1-[1-(4-氟苯基)-1-羟
30 基-1-甲基]-苯(50克)，并将混合物加热到80℃维温2小时。冷却时标题化合物

结晶并过滤出晶体。在EtOH/水((1:3), 400毫升)中重结晶。收率: 44克(90%, 步骤1和2的总数)。Mp: 101-03°C. ¹H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz): 4.51(2H, s), 5.08(1H, d J=12.5 Hz), 5.26(1H, d J=12.5 Hz), 6.14(1H, s), 6.96-7.4(7H).

步骤3: 1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-甲醛。

- 5 将羟甲基phthalan 5-羟甲基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃(24克, 0.1摩尔)溶于DCM(500毫升)中。分三份加入MnO₂(52克)。在室温下搅拌混合物16小时。使用过滤垫和二氧化硅过滤后真空蒸发出溶剂, 得到油状的标题化合物。收率: 24 g(100%). ¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz): 5.22(1H, d J=12.5 Hz), 5.36(1H, d J=12.5 Hz), 6.15(1H, s), 7.0-7.73(7H), 10.00(1H, s).

- 10 步骤4: 1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈。

- 将溶于水(25毫升)中的NH₂OH·HCl(1克, 0.015摩尔)和NaOH(0.6克, 0.015摩尔)加入到溶于EtOH(10毫升)中的醛 1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-甲醛(2.4克, 0.01摩尔)中。在回流温度下将混合物加热0.5小时。冷却到室温后, 将反应混合物放置2小时。过滤出晶体, 用冷水(2 x 10毫升)洗涤并干燥。将腈
15 悬浮在甲苯(10毫升)中并加入SOCl₂(1.3毫升)。将混合物加热到80°C 维持1小时。冷却后, 真空蒸发出挥发物, 从庚烷结晶出标题化合物。收率: 2.0克(84%)DSC(开始): 98°C。

¹⁾ N. S. Dokunikhin, B. V. Salov, A. S. Glagoleva Zhurnal Obshchei Khimii 1964, 34, 995-998.